

PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 2-PROPYLOCTANOIC ACID

Patent number: JP8291106
Publication date: 1996-11-05
Inventor: NAKAI HISAO; KISHIMOTO KAZUO
Applicant: ONO PHARMACEUTICAL CO
Classification:
- international: C07C57/18; B01J23/40; C07B57/00; C07C51/43;
C07M7/00
- european:
Application number: JP19950098328 19950424
Priority number(s): JP19950098328 19950424

Report a data error here

Abstract of JP8291106

PURPOSE: To provide a method for producing optically active 2-propyloctanoic acid in both higher chemical yield and optical purity than a method for separating the optical active substance from the racemic modification of the objective compound. **CONSTITUTION:** A salt prepared by using (2RS)-2-(2-propenyl)octanoic acid as a racemic modification and an optically active amine is subjected to optical resolution by fractional crystallization method. The prepared crystal is treated with an acid to give optically active (2R)-2-(2-propenyl)octanoic acid, which is reduced to give optically active (2R)-2-propyloctanoic acid.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-291106

(43) 公開日 平成8年(1996)11月5日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 57/18		9450-4H	C 0 7 C 57/18	
B 0 1 J 23/40			B 0 1 J 23/40	X
C 0 7 B 57/00	3 4 6	7419-4H	C 0 7 B 57/00	3 4 6
C 0 7 C 51/43		9450-4H	C 0 7 C 51/43	
// C 0 7 M 7:00				
審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 6 頁)				

(21) 出願番号	特願平7-98328	(71) 出願人	000185983 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(22) 出願日	平成7年(1995)4月24日	(72) 発明者	中井 久郎 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内
		(72) 発明者	岸本 一雄 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

(54) 【発明の名称】 光学活性な2-プロピルオクタン酸の製造方法

(57) 【要約】

【構成】 ラセミ体である(2RS)-2-(2-プロピニル)オクタン酸と光学活性なアミンを用いて構成させた塩を分別再結晶法により光学分割し、得られた結晶を酸処理し、光学活性な(2R)-2-(2-プロピニル)オクタン酸を得、これを還元することによる光学活性な(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造方法。

【効果】 目的化合物のラセミ体から光学活性体を分離する方法に比べ、化学収率、光学純度ともに高い製造方法である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ラセミ体の2-(2-プロピニル)オクタン酸と光学活性なアミンの塩から光学分割により光学活性な塩を分離し、この塩を酸処理し、得られた光学活性な2-(2-プロピニル)オクタン酸を還元することを特徴とする光学活性な2-プロピニルオクタン酸の製造方法。

【請求項2】 光学活性な2-(2-プロピニル)オクタン酸を還元することを特徴とする光学活性な2-プロピニルオクタン酸の製造方法。

【請求項3】 還元方法が、接触還元法である請求項2記載の製造方法。

【請求項4】 ラセミ体の2-(2-プロピニル)オクタン酸と光学活性なアミンの塩から光学分割により光学活性な塩を分離し、この塩を酸処理することを特徴とする光学活性な2-(2-プロピニル)オクタン酸の製造方法。

【請求項5】 光学活性なアミンが、フェニルエチルアミンである請求項4記載の製造方法。

【請求項6】 光学分割が分別再結晶法である請求項4記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、光学活性な2-プロピニルオクタン酸の製造方法に関する。さらに詳しくは、本発明は出発原料に2-(2-プロピニル)オクタン酸を用い、光学分割を行った後、還元反応を行なうことを特徴とする光学活性な2-プロピニルオクタン酸の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする問題点】本発明で製造される光学活性な2-プロピニルオクタン酸（以後、目的化合物と略記する）は、医薬品として有用な化合物である。本発明の目的化合物のラセミ体は、アストロサイトの機能異常による神経変性疾患の治療または予防剤として特願平6-140954号中の実施例7(33)に記載されている。その後の研究の結果、ラセミ体のうち、R体が、特に活性が強いことが見出され、そのためR体を効率よく得る方法について種々検討が行なわれた。通常、ある化合物の光学活性体を得るには、そのラセミ体から光学分割によって分離する方法が用いられる。光学分割は、目的化合物が酸である場合、光学活性なアミンを用いて行なわれる。この方法は、酸と光学活性なアミンから塩を構成させ、これを光学分割することにより行なわれる。しかしながら、ラセミ体から目的化合物を分離する方法を試みたところ、後述する実験でも明らかなように、化学収率、光学純度ともに悪く、実用的な方法といえるものではなかった。

【0003】

【問題を解決するための手段】本発明の発明者等は、鋭意研究の結果、出発原料に3重結合を有する化合物であ

る2-(2-プロピニル)オクタン酸を用いることで、高い化学収率と高い光学純度を得ることに成功し、本発明を完成した。本発明方法は、以下の手順により行なわれる。

1) ラセミ体の2-(2-プロピニル)オクタン酸を出発原料に、光学活性なアミンとの間で塩を構成させ、

2) この塩を分別再結晶させた後、酸処理することによって、光学活性な2-(2-プロピニル)オクタン酸を得、

3) 得られた化合物を還元することにより目的化合物を得る。

1)の出発原料であるラセミ体の2-(2-プロピニル)オクタン酸は公知化合物であり(Tetrahedron Letters Vol. 21, 4233, 1980参照)、公知の方法により製造することができるが、例えば、反応工程式(1)または(11)に記載の方法により製造することができる。ここで用いられる光学活性なアミンとは、通常光学分割に用いられるアミンであればどれでもよいが、例えば、(R)-(+) -1-フェネチルアミン、(R)-(+) -1-(4-メチルフェニル)エチルアミン、L-アルギニン、2R-アミノブタノール、(S)-(-)-ニコチン、ヒドロキニン、デヒドロアピエチルアミン、(1S, 2S)-メチルブセイドエフェドリン(1R, 2S)-(-)-ノルエフェドリン、L-チロシン、(-)-(cis)-ベンジル-(2-ヒドロキシメチルシクロヘキシル)アミン、(s)-(-)-1-メチル-2-ピロリジンメタノール等が用いられるが、好ましくは、(R)-(+) -1-フェネチルアミン、(R)-(+) -1-(4-メチルフェニル)エチルアミンである。

2) 光学分割は、分別再結晶、液体カラムクロマト等により行なわれる。分別再結晶法は公知であるが、例えば、光学分割の対象となる化合物に対して適当な溶解度を有する有機溶媒（単一または混合）を加熱し、これにラセミ体の塩を溶解させ、徐々に放冷する事により行なわれる。適当な有機溶媒としては、例えば、n-ヘキサン、n-ペンタン、n-ヘプタン、シクロヘキサン、酢酸エチル、THF、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、アセトン、エタノール、イソプロピルアルコール、メタノール、イソプロピルエーテル、石油エーテルおよびこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸処理は、無機酸（塩酸、硝酸、臭化水素酸等）、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等）いずれを用いてもよい。

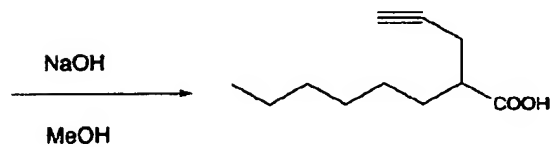
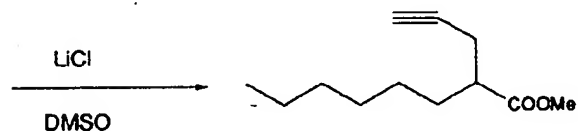
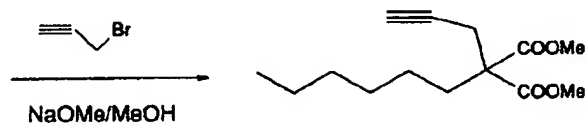
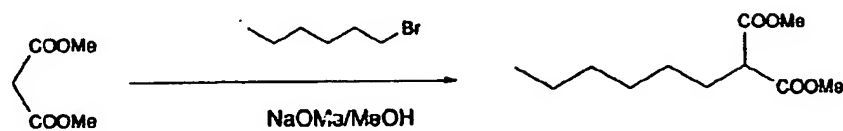
3)の還元は、多重結合を単結合に還元する方法であれば、いずれの方法でもよいが、例えば、接触還元法等が好適に用いられる。接触還元法は公知であり、例えば、不活性な有機溶媒（酢酸エチル、THF、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ピフェニルエーテル、メチルアルコール、エチル

アルコール、イソプロピルアルコール、ベンゼン、トル
エン、キシレン、アセトン、メチルエチルケトン、フェ
ニルメチルケトン、アセトニトリル、HMPA、DM
F、ジメチルイミダゾリジノン、これらの混合溶媒等)
中、水素雰囲気下、触媒（パラジウムカーボン、パラジ*

*ウム、白金、酸化白金、ニッケル等）を用いて、0-6
0℃で行なわれる。

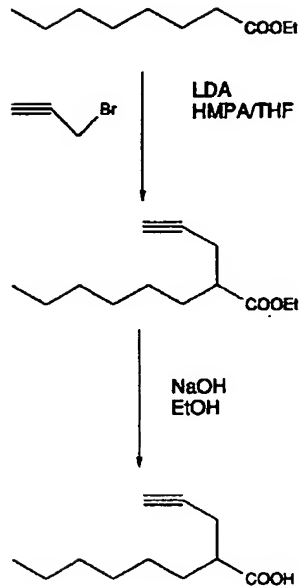
【0004】

【化1】



【0005】

【化2】

5
反応行程式 (I I)

20

*
収率の比較

	化学収率	光学純度 (e.e.)	再結晶の回数
本発明方法	27%	90.0%	5回
比較例	9%	82.0%	7回

注：化学収率は、各々、ラセミ体からの通算収率を示す。

【0008】注：再結晶の回数は、光学純度（e.e.）が（R体-S体）／（R体+S体）比が80%以上になった時の回数を示した。

【0009】

【実施例】以下に比較例、参考例および実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を

限定するものではない。

参考例1

ヘキシルマロン酸ジメチルエステル（化3）の製造

【0010】

【化3】



【0011】メタノール（100ml）に金属ナトリウ

*【0006】

【本発明の効果】次に示されるように、本発明方法は、化学収率および光学純度において、比較例の方法より優れていることは明かである。即ち、本発明方法は比較例に比べ、化学収率においては、3倍良く、また、少ない再結晶の回数で高い光学純度の物が得られていることが分かる。

【0007】比較例は、目的化合物のラセミ体と光学活性なアミンを用いて塩を生成させ、分別再結晶により精製した例である。

ム（4.60g）を加え、50℃に保ち、マロン酸ジメチル（23.5ml）を滴下した。この溶液に臭化ヘキシル（28.1ml）をゆっくり加えた後、2時間還流した。反応液を濾過し、減圧濃縮した。残留物に水（80ml）を加え、n-ヘキサンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を蒸留により精製し、下記物性値を有する標題化合物（32.6g）を得た。

TLC：R_f 0.62（n-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）；

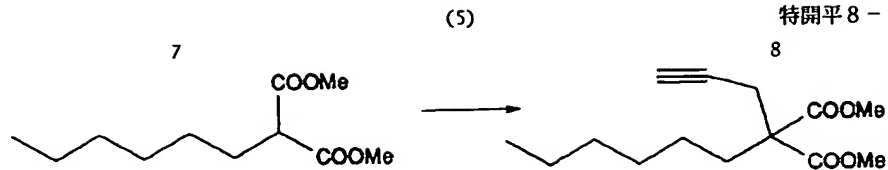
NMR（CDCl₃）：δ 3.74（6H, s）, 3.63（1H, t）, 1.97-1.80（2H, m）, 1.38-1.10（8H, m）, 0.88（3H, t）。

参考例2

ヘキシル（2-ブロビニル）マロン酸ジメチルエステルの製造

【0012】

【化4】



【0013】メタノール(80ml)に金属ナトリウム(3.60g)を加え、50℃に保ち、参考例1で製造した化合物(32.0g)を加えた。この溶液にプロパルギルブロミド(13.9ml)をゆっくりと加えた後、2時間還流した。反応液を濾過し、減圧濃縮した。残留物に水(70ml)を加え、n-ヘキサンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を蒸留により精製して下記物性値を有する標題化合物(25.5g)を得た。

* TLC : Rf 0.79 (ベンゼン:酢酸エチル=10:1);
NMR (CDCl₃): δ 3.74 (6H, s), 2.83 (2H, d), 2.15-1.98 (3H, m), 1.46-1.04 (8H, m), 1.02-0.84 (3H, m)。

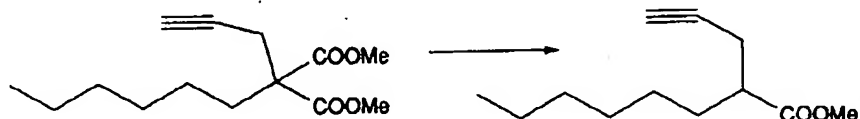
10 参考例3

2-(2-プロピニル)オクタン酸メチルの製造

【0014】

【化5】

*



【0015】参考例2で製造した化合物(5.08g)のDMSO/水(40ml/0.4ml)の混合溶液に塩化リチウム(1.70g)を加え、90分間還流した。反応液を放冷し、水に注ぎ、n-ヘキサンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(3.15g)を得た。

20* TLC : Rf 0.78 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1);
NMR (CDCl₃): δ 3.61 (3H, s), 2.68-2.38 (3H, m), 2.00 (1H, t), 1.77-1.52 (2H, m), 1.42 (8H, m), 0.97-0.82 (3H, m)。

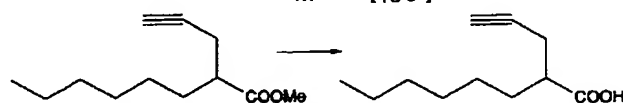
参考例4

2-(2-プロピニル)オクタン酸

【0016】

【化6】

※



【0017】参考例3で製造した化合物(37.5g)をメチルアルコール(400ml)に溶解し、これに2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を2N塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、下記の物性値を有する粗標題化合物(31.3g)を得た。

★5:1);

NMR (CDCl₃): δ 10.5-9.2 (1H, br), 2.60-2.30 (3H, m), 1.95 (1H, t), 1.80-1.40 (2H, m), 1.40-1.00 (8H, m), 0.89 (3H, t)。

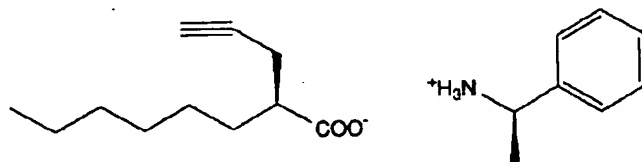
実施例1

(2RS)-2-(2-プロピニル)オクタン酸と

(R)-(+)-1-フェニルエチルアミンの塩の製造

40 【0018】

【化7】



【0019】(2RS)-2-(2-プロピニル)オクタン酸(参考例4で製造した; 2.32g; 12.7mM)に(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン

(1.22g)を加え、これを加熱したn-ヘキサン(8ml)に溶解させた。

50 実施例2

分別再結晶法による光学活性体の分割

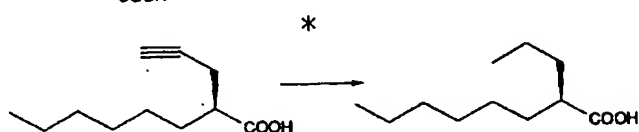
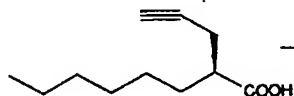
実施例1で得られた溶液をゆっくり冷却することで再結晶化を行ない、結晶(2.33g)を得た。得られた結晶を用いて以下同様に、n-ヘキサンを用いて再結晶をさらに4回行ない、結晶(0.48g)を得た。

実施例3

(2S)-2-(2-プロピニル)オクタン酸の製造

【0020】

【化8】



【0023】実施例3で得られた化合物(114mg)を酢酸エチル(2ml)に溶解し、水素雰囲気下、パラジウムカーボン(10mg)を用いて、室温で10分間接触還元を行ない、下記物性値を有する標題化合物(113mg)を得た。

TLC: R_f 0.34 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.46-2.27 (1H, m), 1.75-1.12 (14H, m), 0.96-0.75 (6H, m);

IR (neat): ν 2959, 2932, 2860, 1708, 1466, 141

9, 1380, 1290, 1255, 1217, 1112, 944 cm⁻¹.

旋光度: [α]_D -4.80 (c=2.87, CHCl₃)

光学純度: 90.0% e. e. (ガスクロマトグラフィー)

比較例

目的化合物のラセミ体と光学活性アミンの塩を用いた光学分割

(2RS)-2-プロピルオクタン酸(20.2g)お

*【0021】実施例2で得られた結晶(267mg)に1N塩酸を加え酸性とした後、n-ヘキサンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をn-ヘキサンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1)で精製し、無色油状物質(160mg)を得た。

実施例4

(2R)-2-プロピルオクタン酸の製造

【0022】

【化9】

よび(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン(13.0g)の混合物を加熱したn-ヘキサン(80ml)に溶解し、別に用意した(2R)-2-プロピルオクタン酸と(R)-(+)-1-フェニルエチルアミンの塩を種として、室温で少量加えた。これを0℃で14時間さらに-20℃で4時間静置する事により、結晶を得た。得られた結晶を用いて、同様の操作をさらに6回繰り返すことにより、(2R)-2-プロピルオクタン酸と(R)-(+)-1-フェニルエチルアミンの塩(2.47g)を得た。得られた結晶をn-ヘキサンに溶解し1N塩酸で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、下記の物性値を有する(2R)-2-プロピルオクタン酸(1.49g; 通算収率9%)を得た。

旋光度: [α]_D -3.91 (c=0.985, CHCl₃)

光学純度: 82.0% e. e. (ガスクロマトグラフィー)